

En búsqueda del factor de riesgo perdido: la cuestión de la proteína C reactiva

*Los doctores superiores previenen la enfermedad.
Los doctores mediocres tratan la enfermedad antes de que sea evidente.
Los doctores inferiores tratan la enfermedad completamente manifiesta.*
Prueba médica china del año 2600 a. C.

INTRODUCCIÓN

Pero para ser “*doctores superiores que previenen la enfermedad*”, sólo podríamos lograrlo si identificamos los *factores* que causan la enfermedad y así recién entonces podríamos prevenirla o tratarla.

Todos sabemos que la mejor forma de demostrar si una variable contribuye en forma *causal* al resultado es con una experimentación bien controlada (ensayo clínico aleatorizado), que implica la manipulación de una única variable, que llamaremos *factor de riesgo*, mientras se mantienen constantes el resto de las variables. Pero por razones éticas y también instrumentales, es prácticamente imposible mantener en forma constante variables biológicas durante la investigación humana, como sucedería si deseamos averiguar la causalidad de la proteína C reactiva (PCR) en la enfermedad coronaria.

Por lo tanto, en los estudios observacionales (estudios de cohorte, transversales o de caso-control) se utilizan los *modelos estadísticos multivariados* para evaluar los posibles factores asociados con la enfermedad, estimando el efecto único de una variable particular en el resultado mientras se mantienen (solamente desde el punto de vista estadístico) las otras variables constantes.

Tales *modelos multivariados* se utilizan habitualmente para identificar *factores de riesgo* para distintas enfermedades; además, permiten la creación de puntajes (*scores*) de predicción clínica y a menudo ofrecen interpretaciones de los mecanismos fisiopatológicos. Sin embargo, a pesar de toda la sofisticación estadística, la relación causa-efecto entre una variable y el resultado nunca puede discernirse definitivamente de estudios no experimentales, cualquiera que haya sido la herramienta estadística utilizada.

EN BÚSQUEDA DE FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES

¿Cómo se realiza un análisis *multivariado*? Cuando existen múltiples variables (potenciales *factores de riesgo*) que influyen en el resultado, se incluyen todos los posibles factores de riesgo relevantes en el modelo estadístico para determinar el efecto *ajustado* (corregido estadísticamente por la influencia de las otras variables) de cada factor de riesgo en el resultado. Si después del *ajuste* un factor de riesgo mantiene

una asociación “estadísticamente significativa” con el resultado, se lo llama *predictor independiente* (factor de riesgo independiente) para el resultado. Por lo tanto, no deberíamos dejar de lado que en estas condiciones la *independencia*, o sea el predictor independiente de un factor de riesgo, es un concepto puro y simplemente estadístico, que va a depender del grupo de variables que se incluyeron en el modelo, y que por lo tanto tiene un significado muy diferente y no implica (a pesar de lo que confunde la designación de predictor independiente) *causalidad* del factor de riesgo que se está considerando.

Sin embargo, es común que se mezclen estos conceptos diferentes en las publicaciones médicas. Por ejemplo, en un artículo de revisión titulado “Evidencia de que los triglicéridos son un factor de riesgo independiente de la enfermedad coronaria”, en el análisis multivariado del seguimiento se encontró que la hipertrigliceridemia sería un factor de riesgo independiente para eventos coronarios mayores, después de *ajustar* (controlar) por el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Sin embargo, los autores concluyen: “*Para lograr la reducción más grande posible en el riesgo de enfermedad coronaria, en las estrategias del tratamiento antihiperlipidéxico también debería proponerse reducir los triglicéridos elevados*”. El título y la conclusión parecen inducir o asumir que el conocer que un factor de riesgo es un predictor independiente en un análisis multivariado hace que esta asociación sea causal y muy importante para su evaluación en todos los pacientes y, más aún, que habría que tratarlos.

Esta confusión conceptual y la facilidad con que los programas actuales de computación realizan sofisticados análisis multivariados han llevado a la proliferación de artículos que contienen los términos *factor de riesgo independiente* o *predictor independiente* en su título o su resumen. En 1975 sólo se encuentran dos artículos en la bibliografía, pero luego de pasar el año 2000 se publican bastante más de 1.000 artículos por año. (1)

Vamos a explicar, en forma muy sucinta, la trampa de asumir que un factor de riesgo independiente en un análisis multivariado indica causalidad de la variable con el resultado y que los factores de riesgo que no son independientes no son factores causales.

Obviamente, los modelos estadísticos son útiles para estimar la probabilidad (*predecir*) de un resultado y a veces son útiles en *sugerir* determinadas causas, pero nunca son útiles para *descubrir* causalidad.

Que una variable sea independiente está condicionado a las variables incluidas en el modelo y a otros determinantes

Tener arrugas en la piel es sin duda un factor de riesgo para padecer un infarto de miocardio; en promedio, es seguro que aquellas personas que presentan arrugas tienen más posibilidades de presentar un infarto que las que no las tienen. Pero es obvio que si tenemos dos hombres de la misma edad, es improbable que aquel que tiene arrugas tenga un riesgo aumentado de infarto. Aceptaríamos fácilmente que las arrugas no son un factor *independiente* para producir infarto de miocardio cuando se considera la *edad* de las personas. Sin embargo, si en una base de datos no consta la edad, en un análisis de un modelo multivariado *ajustado* por los factores de riesgo conocidos, las arrugas de la piel podrían resultar un factor independiente de riesgo. En este caso resultaría obvio para todos que las arrugas de la piel no son un factor de riesgo *causal*, sino que son un factor *confundidor* de la edad, ya que ésta, que sí tiene relación causal con la incidencia de infarto, a su vez está relacionada con las arrugas, y por ello se relacionan en forma confundidora con la posibilidad de padecer un infarto de miocardio.

El concepto de este ejemplo grosero es el mismo principio que trabaja en forma sutil en muchos análisis multivariados, ya que en la mayoría de los modelos no se consideran y agotan todas las posibles variables clínicas y fisiopatológicas, que si se colocaran al ajustar el modelo dejarían como no independiente un factor de riesgo que parece independiente en un modelo más incompleto.

A su vez, puede ocurrir un fenómeno inverso, que una variable que no se relaciona significativamente con el resultado en un análisis univariado, si se coloca en un modelo multivariado (que no se hace habitualmente al no ser significativa), se convierte en un factor de riesgo independiente. Por ejemplo, en un estudio observacional no se encontró una asociación significativa entre el uso de la aspirina y la mortalidad, ya que la mortalidad a los 3,1 años fue del 4,5% tanto en los que usaban aspirina como entre los que no la utilizaban. Sin embargo, luego de un ajuste por edad, historia de enfermedad coronaria y otras variables, la aspirina resultó ser un predictor independiente de mortalidad. Este resultado del multivariado se debía a que la aspirina se utilizaba más en pacientes con mayor riesgo de muerte porque tenían enfermedad cardiovascular u otros factores de riesgo. Con buen criterio, los médicos en su práctica prescribieron aspirina en los pacientes de mayor riesgo y no actuaban de manera aleatoria. (1)

Vamos a enumerar solamente qué otros factores influyen para que una variable resulte en el modelo un

predictor independiente: incluyen el tipo de la variable resultado (categórica, ordinal, continua, tiempo al evento), el tipo de modelo que se utiliza (lineal –el utilizado habitualmente–, no lineal –más raramente–, paramétrico *versus* no paramétrico), cómo se tratan las variables (p. ej., la “inclusión forzada”, como en el ejemplo de la aspirina), si las variables se consideran individualmente o agrupadas en un índice (como el *score* de riesgo de Framingham). También depende de cuántos pacientes tienen el factor de riesgo y cuántos eventos suceden durante el estudio.

Todas estas objeciones y muchas más, que ni siquiera se enumeran, están enfocadas a demostrar las limitaciones de la estadística cuando trata de hablar de los factores de riesgo independientes como causales, y estas limitaciones aún se aplican en estudios bien diseñados, con un gran número de pacientes, lo cual indica un adecuado poder, y analizados con modelos apropiados con las técnicas estadísticas más sofisticadas.

Otro problema es que el error de medición y la variabilidad biológica no son idénticas para todas las variables que analizamos, por lo cual un *factor confundidor* que se pueda medir de manera precisa puede resultar un predictor independiente en un análisis multivariado, mientras que un factor de riesgo causal puede anularse solamente debido a un mayor error en su medición.

Por ejemplo, posiblemente la hemoglobina glicosilada no sea un factor causal de enfermedad coronaria mientras que sí lo sea la hiperglucemia; pero la hemoglobina glicosilada mantiene valores más constantes con poca variabilidad, mientras que una muestra aleatoria de la glucemia tiene gran variabilidad porque fluctúa ampliamente. Por lo tanto, no debe sorprender que la hemoglobina glicosilada sea un factor de riesgo independiente para los pacientes diabéticos, mientras que las cifras de glucemia dejan de ser predictoras luego del *ajuste* por la hemoglobina glicosilada.

Otro problema grave en el análisis multivariado es que si existe un *factor de riesgo causal indirecto*, cuando se incluyen todos los factores de riesgo causales directos en el modelo, el factor causal indirecto pierde significación y desaparece como predictor independiente. Esto puede verse con la obesidad; su real importancia está subvalorada porque determina en cierta manera algunos de los factores de riesgo directos, como los niveles de lípidos en sangre, presión arterial, sensibilidad a la insulina, etc.

Resumiendo, las características de los modelos multivariados hacen que una variable que aparece correctamente, desde el punto de vista estadístico, como un factor de riesgo independiente en un estudio puede resultar un factor de riesgo no independiente en otro estudio; esto se debe a poblaciones diferentes, diferentes variables copredictoras o técnicas estadísticas distintas. Tampoco habría que olvidar que los factores de riesgo independientes de un estudio pue-

den tener menos relevancia clínica y fisiopatológica que otros factores de riesgo del mismo estudio que no lograron significación estadística.

No debemos olvidar que los términos *predictor independiente* o *factor de riesgo independiente* tienen significado solamente en el contexto de un modelo estadístico particular y no deberían utilizarse como evidencia de causalidad, como muchas veces consideran equivocadamente los médicos prácticos y aun los investigadores.

¿Cuándo es útil un predictor de riesgo?

Como ya comentamos, existen incontables estudios que publican asociaciones “fuertes e independientes” entre nuevos marcadores de riesgo y enfermedad cardiovascular. Lo habitual es que los estudios demuestren un OR (*odds ratio*) univariado del rango de 2,0 a 3,0, ocasionalmente algo más alto, y esto para los individuos en el grupo de mayor nivel comparado con el grupo de menor nivel (habitualmente agrupados en cuartiles o quintiles). También se observa que luego del *ajuste* por edad, sexo y otras variables ya establecidas de riesgo cardiovascular, el RR (riesgo relativo, o *hazard ratio* [HR] que es similar) de la asociación se atenúa entre el rango de 1,5 a 2,0, lo cual significa que existe una asociación *independiente* entre el marcador y la enfermedad o su presentación para ese particular modelo estadístico utilizado, como ya discutimos.

Sin embargo, no se puede concluir que la medición de ese factor tiene utilidad en la clínica; esto plantea un problema diferente, porque si no deberíamos hacer *screening* y tratar a nuestros pacientes por los cientos de marcadores de riesgo que aparecieron o aparecen publicados.

La pregunta que debemos hacernos es: ¿cuál es la utilidad *adicional* del nuevo predictor de riesgo considerando su rendimiento (es decir, su sensibilidad, especificidad, valores predictivos y *likelihood ratio* clínico) en el contexto de los predictores ya existentes?

Para ello se debería calibrar la utilidad agregada del nuevo factor de riesgo comparando el área bajo la curva (AUC, *area under the curve*) de la *receiver operating characteristic* (ROC) (diagrama de la frecuencia de verdaderos positivos [sensibilidad] en la vertical y falsos positivos [1-especificidad] en la horizontal, para todos los valores de corte posibles) para puntajes (*scores*) de riesgo calculados sin el nuevo factor de riesgo y con él. (2)

Estadísticamente hablando, el AUC y el *c-statistic* (similar al anterior) representa la probabilidad de que una persona seleccionada aleatoriamente de la población afectada (ya enferma o por enfermarse) tendrá un puntaje (*score*) más alto que una persona seleccionada aleatoriamente de la población no afectada. Un área de 0,5 (50%) no tiene utilidad porque no discrimina, ya que es como tirar una moneda, un área de 1,0 (100%) indica una discriminación perfecta, entre 0,7 y 0,8 se considera aceptable y entre 0,8 y 0,9, excelente.

Como demostraron recientemente los especialistas en estadística, cuando un nuevo marcador de riesgo se considera en el contexto de factores de riesgo preexistentes o de un puntaje (*score*) de riesgo, el OR independiente (multivariado) debe exceder de 3,0 para aumentar en forma adicional el AUC (mejorar la discriminación de afectados de no afectados) un 5%. La mayoría de los nuevos factores de riesgo propuestos no logran ese nivel luego de ajustados. (3)

Se recomienda ampliamente el *score* de riesgo de Framingham, que utiliza edad, sexo, niveles de colesterol total y de lipoproteínas de alta densidad, presión arterial, tabaquismo y diabetes como variables para predecir el riesgo cardiovascular. Aplicado a diferentes cohortes epidemiológicas, este modelo presenta un AUC en un rango de 0,66 a 0,83 en hombres y de 0,72 a 0,88 en mujeres. (3)

UTILIDAD DE LA PCR EN LA PREDICCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El término *proteína C reactiva* (PCR) fue acuñado por Tillet y Frances en 1930, cuando identificaron esta proteína como reactiva con el componente C del neumococo. Se transformó en un arma crucial para monitorizar la inflamación que ocurría en la fiebre reumática activa y muchas otras condiciones.

La PCR está fuertemente asociada con otros marcadores de inflamación, como el aumento de la eritrosedimentación, los leucocitos y otros niveles de proteínas de fase aguda, y virtualmente todos estos marcadores confieren una predicción de riesgo cardiovascular aproximadamente equivalente.

La diferencia con las mediciones originales de la PCR es que los métodos actuales se denominan de alta sensibilidad (PCRhs), porque con los métodos originales todos los valores por debajo de 10 mg/L se consideraban normales y no tenían asignada una valoración numérica. Los métodos de PCRhs se utilizan para cuantificar los valores de PCR en los niveles de circulación normales, porque la clave es que los viejos valores *normales* contienen información importante del riesgo, como en los así llamados valores *normales* de colesterol.

El papel de la inflamación ha sido cada vez más reconocido en los últimos 30 años.

A la *injuría* que produce la acumulación de lípidos en la pared arterial le sucede una *respuesta* que compromete múltiples y variados mecanismos del organismo que tratan de eliminar la acumulación de la grasa.

Una de estas respuestas es la inmune, que reacciona a estos depósitos de lípidos como si fuera un material extraño (los lípidos acumulados están oxidados y por lo tanto no son reconocidos como propios). Una parte de esta respuesta inmune es una respuesta innata y una parte de esa respuesta innata es el papel desempeñado por la PCR, la cual se puede unir a los lípidos dañados y así ayudar a depurarlos. Otras par-

tes de la respuesta innata incluyen la activación de los monocitos y otros mecanismos. Siguiendo a la respuesta inmune innata, hay una respuesta inmune adaptativa mediada por las células T y células B. Además, otras partes de la respuesta inflamatoria incluyen la activación de la coagulación, del sistema del complemento, del sistema que oxida los lípidos y la activación de los sistemas antioxidantes que contraactúan. Como vemos, la PCR es uno de los miembros de un gran número de proteínas y células, muchas de las cuales pueden medirse en sangre, que están comprometidas cuando se produce acumulación de lípidos en la pared arterial. (4)

¿La PCR está asociada con enfermedad cardiovascular?

Varios grandes estudios de cohorte prospectiva demuestran un aumento del riesgo cardiovascular *ajustado por edad* en el rango de 2,0 a 3,0 para el estrato más alto de PCR comparado con el más bajo. Danesh y colaboradores realizaron un metaanálisis de 22 estudios prospectivos publicados entre 1996 y 2003; todos utilizaron la PCRhs y casi todos se ajustaron por tabaquismo y al menos algún otro factor de riesgo cardiovascular. Para el tercil más alto de PCR comparado con el más bajo, el OR ajustado de enfermedad coronaria fue de 1,58 (IC 95% 1,48-1,68). Estudios publicados posteriormente indican un RR similar.

Podemos concluir rápidamente que la PCR está consistente pero débilmente asociada con enfermedad

coronaria después de los ajustes por los factores de riesgo conocidos. (3)

Sin embargo, no podríamos dejar de mencionar que la PCR se correlaciona significativamente con el *score* de riesgo de Framingham. Un estudio reciente que utilizó la muestra del NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*) encontró que el riesgo de nivel elevado de PCR es atribuible a la presencia de algún factor de riesgo cardiovascular tradicional elevado o *borderline* en el 78% de los hombres y en el 67% de las mujeres. Por lo tanto, estos datos sugieren que los niveles elevados de PCR en gran medida son atribuibles a los factores de riesgo tradicionales, lo que indicaría su limitada utilidad clínica adicional en los modelos de riesgo multivariados. (5)

¿La inclusión de la medición de PCR agrega información a los algoritmos de predicción de riesgo cardiovascular preexistentes?

Siete estudios han publicado la comparación del *AUC* o *c-statistic* con PCR y sin PCR incluida en el análisis del modelo. (3) Como puede verse en la Tabla 1, a pesar de que el riesgo relativo ajustado en el análisis multivariado entre el cuartil 4 respecto del cuartil 1 va de 1,2 a 2,3, ninguno de los estudios demostró una mejora sustancial en la discriminación del riesgo cuando la PCR se consideró en el contexto del rango completo de los factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular. (6)

Estudio (año)	Sexo	RR para PCR ajustado	AUC FR trad. solos	AUC agregado PCR
Caso-control (nested)				
Rotterdam (2003)	hombres/ mujeres	1,2	0,746	0,748
Reikiavik (2004)	hombres/ mujeres	1,4	0,64	0,65
Estudios prospectivos				
Women's HS (2002)	mujeres	2,3	0,81	0,81
MONICA (2004)	hombres	2,2	0,735	0,750
Framingham OS (2004)	hombres/ mujeres	1,9	0,74	0,74
Framingham HS (2005)	hombres/ mujeres	1,6	0,80	0,80
Cardiovascular HS (2005)	hombres/ mujeres	ND	0,73	0,72

Tabla 1. Comparación de las áreas bajo la curva *receiver operating characteristic* para modelos con factores de riesgo cardiovascular tradicionales solos o con el agregado de la proteína C reactiva al modelo

AUC: Área bajo la curva *receiver operating characteristic*. PCR: proteína C reactiva. RR: Riesgo relativo. FRC: Factores de riesgo cardiovascular. ND: No disponible.

La más grande mejora del AUC se observó en el estudio alemán de Augsburg, en hombres de 45 a 74 años, donde aumentó de 0,735 a 0,75, solamente un 1,5% cuando se agregó la PCR al *score* de Framingham. En los restantes estudios no existe ninguna variación significativa.

¿Los niveles bajos de PCR reducen el riesgo en pacientes de alto riesgo en el *score* de Framingham, los elevados lo aumentan en los de bajo riesgo o la PCR mejora el riesgo en los pacientes intermedios?

La pregunta precedente examinó el valor de la PCR como instrumento de predicción en la población total. Pero sería posible que la PCR agregara poder predictivo si la población se dividiera en subgrupos de riesgo alto, intermedio o bajo.

Por ejemplo, en el Women's Health Study, los investigadores estratificaron a los participantes en cuatro niveles de riesgo cardiovascular en los próximos 10 años (0%-1%, 2%-4%, 5%-9% y $\geq 10\%$), y también estratificaron los niveles de PCR en bajos (< 1,0 mg/L), intermedios (1,0 a 3,0 mg/L) y altos (> 3,0 mg/L).

Como muestra el gráfico de la Figura 1, la mayor contribución en la estratificación de riesgo viene de los factores de riesgo tradicionales de la ecuación de Framingham, donde el riesgo puede variar hasta 20 veces, y no de la estratificación por niveles de PCR, como puede observarse.

Las mujeres en el estrato más alto de Framingham ($\geq 10\%$) tienen casi el riesgo más grande del resto de la cohorte, aun cuando los niveles de PCR puedan ser intermedios o bajos. Por lo tanto, en mujeres de alto riesgo, la PCR no puede ubicarlas en categorías de menor riesgo.

A su vez, en los dos estratos más bajos (0% a 4%), los niveles más altos de PCR no reclasifican a los individuos como de alto riesgo.

O sea, para individuos con bajo o alto riesgo con los factores de riesgo tradicionales del *score* de

Framingham, el nivel de PCR no cambia la magnitud del riesgo observado. (3)

Como todo marcador nuevo, la PCR podría llegar a discriminar el riesgo en algunos pacientes con riesgo intermedio (5% a 9%), como ya las guías de práctica clínica actuales sugieren; algunos médicos preferirían tener un reaseguro adicional para tratar de clasificar al paciente en un riesgo mayor antes de iniciar un tratamiento a largo plazo. (7)

¿Se pueden utilizar criterios uniformes de corte de niveles de PCR para predecir el riesgo en diferentes poblaciones?

Los niveles de PCR_{rh} son notoriamente más bajos en China; la mediana para la población china es algo menor de 1,0 mg/L, lo que indicaría que más de la mitad de su población estaría dentro de lo que se califica como de "bajo riesgo". Sin embargo, en las personas afroamericanas, la mediana es algo mayor de 3,0 mg/L y, por lo tanto, más de la mitad estaría en "alto riesgo". Se podría imaginar el problema complejo que surge en aquellas cohortes de pacientes con diferencias étnicas, donde dos tercios de las personas chinas tendrían menos de 1 mg/L y sólo el 6% más de 3,0 mg/L, comparados con el 42% y el 25% en las personas blancas. (3)

Se puede concluir entonces que no es apropiada la utilización de puntos de corte uniformes de PCR_{rh} para definir riesgo cardiovascular entre distintas poblaciones.

¿LOS NIVELES DE PCR ESTÁN CAUSALMENTE RELACIONADOS CON EL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

Llegado a este punto, surge el interrogante acerca de si la asociación de la PCR con la enfermedad cardiovascular es una relación causal o es una consecuencia de la enfermedad vascular ya establecida (causación reversa) o si está asociada con otros marcadores o factores de riesgo (confundidor).

Ya conocemos, por haberlo experimentado, que los estudios observacionales son una evidencia relativamente débil para indicar causalidad. Basta recordar los fracasos groseros de la terapia de reemplazo hormonal en la mujer y de la utilización de vitamina E que parecían medidas excelentes de prevención en los estudios longitudinales, luego descartadas definitivamente en los ensayos clínicos aleatorizados posteriores.

Algunos podrían creer que las estatinas, que disminuyen los niveles de colesterol LDL y también los niveles de PCR, son una evidencia de causalidad de la PCR y la enfermedad cardiovascular. Pero al inducir una disminución en dos variables no puede adjudicarse a una de ellas el resultado; y con la hipótesis de que la reducción de las lipoproteínas de baja densidad del colesterol reduce la enfermedad vascular, tenemos evidencias de distintos diseños y con diferentes tipos de intervenciones.

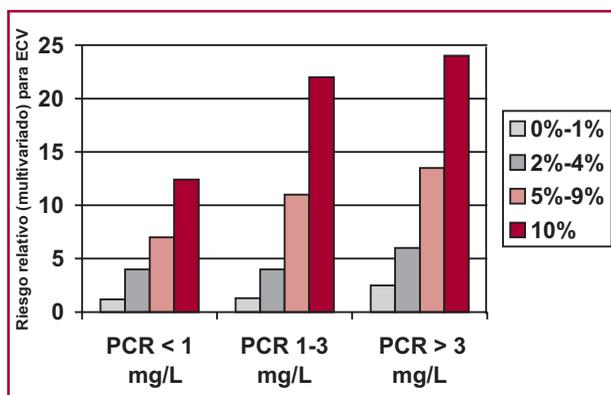


Fig. 1. Riesgo relativo multivariado de enfermedad cardiovascular según el *score* de Framingham a 10 años y el nivel de proteína C reactiva (PCR) en el Women's Health Study.

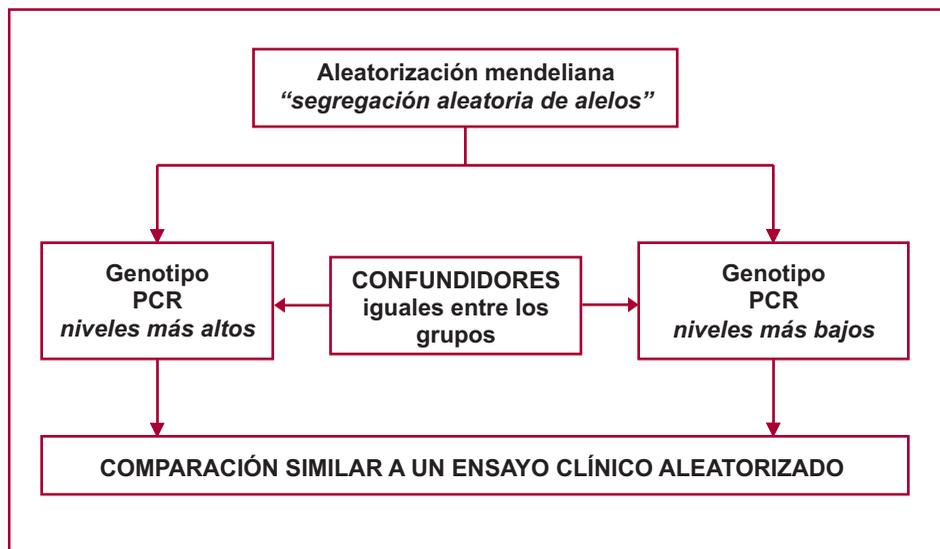


Fig. 2. Aleatorización mendeliana de diferentes niveles de PCR.

Si aceptáramos que las estatinas actúan a nivel de la disminución de la PCR, deberíamos decir que está bien demostrado en dos estudios contra placebo (8, 9) que el rofecoxib, un inhibidor de la COX-2, disminuye marcadamente los niveles de PCR, y todos sabemos que aumenta la incidencia de enfermedad coronaria en ensayos clínicos controlados.

Una prueba más exigente para hablar de *causalidad* en los estudios observacionales es aplicar el principio de *“aleatorización mendeliana”*, donde las variantes genéticas que existen en la población, al influir en los niveles circulantes de PCR, permiten delinear dos grupos con diferentes exposiciones a la PCR durante el transcurso de toda la vida, evitando el sesgo de la *causación inversa*. Como estas variantes genéticas no están relacionadas con los confundidores habituales de los estudios observacionales clásicos, estos estudios observacionales con distintas variantes genéticas se comportan como poblaciones aleatorizadas por las leyes mendelianas de la herencia (Figura 2). (11)

La evidencia de los estudios actuales que utilizan el paradigma de la aleatorización mendeliana sugiere que los genotipos heredados que producen diferentes niveles de PCR circulante no alteran causalmente los factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, la diferencia de 0,42 mg/L de PCR entre los alelos GG (1,81 mg/L) contra los GC o CC (1,39 mg/L) en una muestra representativa de 3.500 mujeres británicas no demostró diferencia en la incidencia de hipertensión o en la medición de la presión arterial. En la misma población, si bien los niveles de PCR se asociaban con aumento del IMC, relación cintura-cadera, presión arterial sistólica, triglicéridos, resistencia a la insulina y disminución del colesterol HDL, las variantes genéticas con diferencias notorias en los niveles de

PCR no mostraban ninguna asociación con estos determinantes del llamado síndrome metabólico, indicando que el aumento de la PCR es secundario al aumento del tejido adiposo que desencadena la cascada metabólica. En otra aleatorización mendeliana tampoco se demostró que la PCR cause enfermedad coronaria.

Si bien se necesitan estudios más grandes para una conclusión definitiva, el peso de la evidencia actual no apoya que la PCR produzca enfermedad cardiovascular.

CONCLUSIONES

La PCR, cuando se examina críticamente, como la mayoría de todos los nuevos factores de riesgo que se han descrito para enfermedad cardiovascular, no mejora suficientemente la discriminación del riesgo, sobre lo realizado por las variables clínicas simples ya conocidas, para que merezca la recomendación como *screening* en la población.

La evidencia actual contra el efecto causal de la PCR no altera la posibilidad de que otros componentes de la vía inflamatoria tengan un papel causal; no deberíamos olvidar que el foco sobre la PCR como mediador de la inflamación ha sido sobre todo pragmático, ya que de los muchos mediadores inflamatorios, la PCRhs es uno de los más fáciles y baratos de medir.

La dirección de la investigación sobre los marcadores de la inflamación en la enfermedad cardiovascular debe guiarse por los diferentes niveles de evidencias combinadas de los estudios epidemiológicos, genéticos y clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med* 2005;165:138-45.
2. Greenland P, O'Malley PG. When is a new prediction marker useful? A consideration of lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for stroke risk. *Arch Intern Med* 2005;165:2454-6.
3. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2006;145:35-42.
4. Tracy RP, Kuller LH. C-reactive protein, heart disease risk, and the popular media. *Arch Intern Med* 2005;165:2058-60.
5. Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2005;165:2063-8.
6. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2473-8.
7. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-Reactive Protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-9.
8. Monakier D, Mates M, Klutstein MW, Balkin JA, Rudensky B, Meerkin D, et al. Rofecoxib, a COX-2 inhibitor, lowers C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients with acute coronary syndromes. *Chest* 2004;125:1610-5.
9. Bogaty P, Brophy JM, Noel M, Boyer L, Simard S, Bertrand F, et al. Impact of prolonged cyclooxygenase-2 inhibition on inflammatory markers and endothelial function in patients with ischemic heart disease and raised C-reactive protein: a randomized placebo-controlled study. *Circulation* 2004;110:934-9.
10. Doval HC. Epidemiología genética: asociaciones con enfermedades complejas e implicancia para la salud pública. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:499-505.
11. Davey Smith G, Timpson N, Lawlor DA. C-reactive protein and cardiovascular disease risk: still an unknown quantity? *Ann Intern Med* 2006;145:70-2.